

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL: CONCEITOS ATUAIS QUANTO
A CLASSIFICAÇÃO, ETIOLOGIA E PATOGENIA

MARICÉLIA VIEIRA

Trabalho realizado durante a 11a. fase do Curso de Medicina

São Paulo, junho de 1983

AGRADECIMENTO

Agradeço a professora Doutora Mariuccia Grace
Scott Brusa pela valiosa colaboração.

SUMÁRIO

- I. Resumo
- II. Introdução
- III. Terminologia e Classificação
- IV. Citogenética
- V. Imunologia
- VI. Abstract
- VII. Referências Bibliográficas

I. RESUMO

Após revisão da literatura mundial nos últimos anos, novos conceitos quanto a classificação, etiologia e patogenia da Doença Trofoblástica Gestacional foram levantados.

A Doença Trofoblástica Gestacional foi dividida em Coriocarcinoma, Corioadenoma Destruens e Mola Hidatiforme, esta última subdividida em Mola Hidatiforme Completa e Mola Hidatiforme Incompleta, de acordo com critérios citogenéticos, morfológicos e patogênicos.

Novas teorias sobre a etiologia da Doença Trofoblástica Gestacional, em especial da Mola Hidatiforme, foram apresentadas a luz de recentes descobertas no campo da citogenética. A importância das alterações cromossômicas como fator determinante na gênese da Mola Hidatiforme foi demonstrada, baseada em dados estatísticos significativos.

Aliados aos determinantes genéticos, a influência do sistema imunológico do hospedeiro no comportamento biológico da doença foi sugerida, tendo como base a imunologia dos tumores.

II. INTRODUÇÃO

Sob a designação genérica da doença trofoblástica gestacional (DTG), estão incluídos os tumores de origem trofoblástica conhecidos basicamente como Mola Hidatiforme (MH), Corioadenoma Destruens (CD) ou Mola Invasiva e Coriocarcinoma (CC).

Os trabalhos de Hunter e Dockerty e, mais recentemente, de Dehner, apresentam aspectos detalhados da evolução histórica do problema desde 1889, salientando-se de início a controvérsia quanto a histogênese. A suposta origem em elementos maternos ("Decidenoma Malignum") cedeu lugar a hipótese de origem a partir de tecidos fetais sugerida em 1894 por Jottschalk e ratificada em 1896 em trabalho de Aschoff.

Desde então, caracterizou-se definitivamente a íntima relação existente entre os três processos, insistindo-se sempre em identificar sua verdadeira natureza, as causas e os mecanismos envolvidos.

A reconhecida qualidade agressiva do trofoblasto normal - caracterizável e inclusive por êmbolos vilositários a distância - e a particular relação materno-fetal, trazem à questão dificuldades consideráveis até hoje não contornadas satisfatoriamente. Em que proporção a proliferação e inversão dos elementos trofoblásticos podem ser considerados normais?

Mola hidatiforme e coriocarcinoma são realmente manifestações extremas de um mesmo processo evolutivo? Nesse caso, dada a impossibilidade de separar-se morfologicamente fenômeno supostamente racional de outro eminentemente neoplásico, haveria al gum critério superior servindo a tal finalidade? Poderia tal critério ser utilizado na monitorização do prognóstico e da conduta terapêutica das pacientes? Por que os mecanismos de rejeição natural não eliminam o tecido trofoblástico residual?

A procura de resposta para tais questões justifica investigações desenvolvidas a partir dos últimos 15 anos, quando aspectos peculiares relativos a citogenética e imunologia da doença trofoblástica começaram a aparecer na literatura.

Este trabalho pretende, após considerações preliminares quanto a terminologia, classificação e morfologia, referir os possíveis fatores envolvidos na etiologia e patogenia de doença trofoblástica gestacional atualmente aventados. Considerar-se-á também o valor eventual de tais estudos na definição de parâmetros que eventualmente sirvam ao melhor conhecimento da história natural da DTG e ao manuseio clínico.

III. TERMINOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO

Bases morfológicas e patogênicas

Coube a Hertig, em 1940, a proposição inicial quanto a patogenia da mola hidatiforme, referida como secundária a morte do embrião ou feto, com perda conseqüente da vascularização vilositária. Esse bloqueio circulatório resultaria em acúmulo hídrico no eixo da vilosidade corial e proliferação trofoblástica racional. Tal conceito implicava na admissão de alteração puramente degenerativa e não separava a mola hidatiforme em tipos diferentes. Embora se observassem variações quantitativas e qualitativas à análise anátomo-patológica²⁰ no referente a importância e extensão da alteração hidrópica, ao grau de proliferação trofoblástica e a frequência com que feto ou embrião era identificado, tais aspectos não eram valorizados como eritérios distintivos, particularmente quanto ao potencial evolutivo para coriocarcinoma.

Vários autores tentaram, através de gradações sucessivas da proliferação trofoblástica,^{2,6,10} traçar correlação anátomo-clínica que, todavia, persiste controversa.

Somente a partir do fim da década de sessenta, trabalhos referentes a citogenética e imunologia subsidiaram a separação da mola hidatiforme em duas categorias de diferentes significados clínicos: a Mola Hidatiforme Incompleta (MHI) ou parcial, ou ainda aborto molar, compreende os casos de degeneração molar da placenta e a Mola Hidatiforme Completa pro

priamente dita (MH), designações que passaremos a utilizar.

Na MHI, ao lado da alteração hidrópica parcial e tardia da placenta e presença quase invariável de embrião ou feto caracterizam-se padrões citogenéticos e imunológicos diferentes daqueles observados na MH, onde a alteração vilositária é completa e precoce²² e o conceito só excepcionalmente é identificado.

Do ponto de vista da evolução natural, seria a MH dotada de efetivo potencial de transformação para coriocarcinoma, embora em área de 80% dos casos haja regressão completa após evacuação por curetagem.⁴

Molas parciais verdadeiras, tidas como excepcionais, representariam síndromes inusuais com características tanto de MHI quanto de MH.^{4,13,22.}

O Corioadenoma Destruens (CD) ou mola inversiva incluiria em princípio lesões idênticas à MH do ponto de vista anátomo-patológico, mas nas quais a inversão local seria mais importante, interessando a intimidade do miométrio. Essa designação tenderia a ser abandonada em função da dificuldade em se medir tal agressividade, considerando-se: 1º a capacidade biológica normal do trofoblasto; 2º a impossibilidade de confirmar histologicamente tal diagnóstico em material de curetagem; 3º a raridade com que a histerectomia é indicada "a priori", como medida terapêutica nos casos de MH; e 4º a possibilidade de "metástases" molares sem significado clínico de malignidade em 24-40% dos casos.⁵ Takeuchi todavia, mantém

tal designação apoiada por estudos histológicos que confirma riam dados de angiografia pélvica e, além de valorizá-la como entidade particular, subdivide-a ainda como "metastática" e "não-metastática".

O Coriocarcinoma definitivamente caracterizado como neoplasia maligna de origem trofoblástica, distingue-se da MH e do CD por não apresentar vilosidade corial remanescente. Embora tal critério seja de conceituação simples, deve-se lembrar que, microscopicamente, a identificação destas estruturas pode ser frustrada pela hemorragia maciça freqüentemente observada nos quadros de proliferação trofoblástica.⁵ Tal particularidade, na dependência do tipo de material examinado anátomo-patologicamente, poderia eventualmente resultar em subestimativas diagnósticas de MH e CD. Nesse caso de cura supostamente secundárias a quimioterapia poderiam na verdade explicar-se por regressão espontânea, inclusive "metastases".

"Doença trofoblástica persistente" após MH é terminologia que não pretende separar o CD do CC tendo em vista as dificuldades apontadas. Da mesma forma, doença trofoblástica "não-metastática" (localmente inversiva) ou "metastática" correspondem a designações clínicas que servem de parâmetros a indicação de quimioterapia, nada esclarecendo quanto a verdadeira natureza da lesão. 4,5,26

"Pseudo-tumor trofoblastico" corresponde a entidade ambigua que se superpõe ao diagnóstico diferencial das demais lesões trofoblásticas proliferativas. Ao contrário destas, contudo, são identificados apenas elementos do citotrofo-

blasto. Atualmente há tendência em considerá-lo como forma exu
berante de endometrite sincicial.

IV. CITOGENÉTICA

Muitos dados tem apontado fatores citogenéticos como importantes na gênese da DTG. A maior incidência nas faixas etárias extremas (mulheres adolescentes e idosas)¹³ sugere alteração ovular como fator determinante da gestação molar. Em outras palavras, tanto a prematuridade quanto a pós-maturidade corresponderiam a óvulos mais susceptíveis a MH.^{4,9}

Fator adicional apoiando esta idéia seria a alta incidência de recorrência⁹, chegando a 1:50 gestações, verificada mesmo quando há troca de parceiro.¹⁹

Demonstrou-se a partir de 1968, que a quase totalidade dos casos de MH apresentavam cariótipo 46 XX.^{13,14,18,28} Utilizando-se técnicas de imunofluorescência para pesquisa de polimorfismo cromossômico, verificou-se derivação dos cromossomas molares exclusivamente a partir do gameta paterno, sem qualquer contribuição materna.¹⁸ Esta variação na fecundação é chamada "androgenética", ou seja, fecundação comandada pelo pró-núcleo do espermatozóide e não pelo óvulo.

Kajii e Ohama propuseram tres hipóteses para explicar a origem androgenética da MH: 1) dispermia, consistindo na fecundação do óvulo por dois espermatozóides diferentes. Essa hipótese foi descartada pelas pesquisas de polimorfismo cromossômico. Sendo o tecido molar homozigoto para cromossomos

homólogos e o pai heterozigoto para os mesmos homólogos, seria impossível que tais cromossomos resultassem de dois espermatozoides diferentes. A única explicação plausível é a da replicação cromossômica do espermatozoide. Este fenômeno poderia ocorrer por: 2) falha na 2a. fase da divisão meiótica do espermatozoide ou por 3) replicação partenogenética do espermatozoide haplóide depois da fecundação. Tais mecanismos resultariam em ovos XX ou YY, dos quais somente o primeiro teria condições de sobreviver, formando a MH; o segundo seria abortado precocemente.

A teoria androgenética é confirmada por Yamashita et al, analisando a expressão genética dos antígenos de histocompatibilidade (no homem, sistema HLA) nos vários locos do cromossoma 6. A demonstração de que o tecido molar apresentava expressão homozigota do HLA paterno em todos os locos, sendo o pai heterozigoto ou para o tipo A ou para o tipo B, demonstrou que a fecundação se fez por um espermatozoide haplóide, duplicado após a meiose. O "crossing-over" ocorre na 1a. fase da meiose, resultando numa célula em que as cromátides são diferentes, já que uma delas sofrem troca de material genético. Se a formação do espermatozoide diplóide resultasse de uma falha na 2a. fase meiótica, jamais encontraríamos expressões homozigota dos antígenos HLA para todos os locos. Tal expressão só seria possível a partir da replicação partenogenética do espermatozoide haplóide depois de terminada a meiose, quando teríamos duas cromátides idênticas.

Na androgênese, o óvulo não apresenta pró-núcleo ou este está inativo. Este fato poderia encontrar explicação no achado de Kajii e Ohama: mulheres com MH apresentariam maior

incidência de translocações cromossômicas equilibradas a (6%) que a população normal (0,3%). Tais alterações potencializariam a ocorrência de erros na divisão meiótica do gameta feminino com conseqüente formação de óvulos defeituosos.¹⁸ A alta incidência de MH em mulheres acima de 40 anos, onde erros cromossômicos são mais comuns, reforçaria tal hipótese.

Os excepcionais casos de MH em que o embrião ou feto é identificado são explicados alternativamente em trabalho de Baggish et al. Esses autores sugeriram o desenvolvimento de duas linhagens celulares, a primeira representando a união entre óvulo e espermatozóide e a segunda por endorrepliação do 2º corpúsculo polar.

Outras alterações cariotípicas já foram relatadas na MH, incluindo aneuploidia, poliploidia e trissomia¹³, porém em número estatisticamente insignificante. Além disso, os critérios anátomo-patológicos para inclusão de tais casos na categoria de MH não foram bem definidos.

Em se tratando de MHI, o aspecto citogenético encontrado na maioria dos casos corresponde a triploidia^{9,12,13,24,25}. Os mecanismos que originariam a triploidia, segundo Jacobs et al, seriam, além do já vistos para a androgênese falhas na 1a. ou 2a. difase de divisão meiótica materna. Destes, os mais comumente encontrados são, em ordem de frequência: dispermia, falha na 1a. fase de divisão meiótica paterna e falha na 2a. fase de divisão meiótica materna.¹²

Se é verdade que virtualmente todas as MHI são tri

plóides, nem toda triploidia é acompanhada de degeneração molar^{12,13}, podendo traduzir-se por placenta normal. Analisando abortos espontâneos triplóides, Jacobs et al encontraram, de 54 triplóides de origem paterna, a totalidade dos casos apresentando MHI, enquanto de 15 triplóides de origem materna, apenas 3 desenvolveram mola. Destes, somente os triplóides provenientes de falha na 1a. fase da divisão meiótica materna correspondiam a mola, e os originados na 2a. fase, não.

Analisando a idade gestacional em que tais abortos ocorreram, verificou-se que os triplóides maternos costumam abortar no 1º trimestre da gravidez, apresentando feto vivo ou morto recentemente. Dos triplóides paternos, a maioria aborta no 2º trimestre, apresentando feto morto há várias semanas¹². Este fato levou os autores a relacionar inicialmente de geração molar e idade gestacional entre 60-70 dias. A relação entre triplóide paterno e MHI resultaria do fato deste produto de concepção abortar tardiamente. Esta hipótese foi abalada pelo achado de um caso de MHI no material de aborto de 44 dias de gestação. Concluiu-se então que realmente todo triplóide com origem paterna do complemento haplóide, e alguns decorrentes de falhas na 1a. fase de divisão meiótica materna, resultam em MHI, e que a produção de altos níveis de hormônio gonadotrofina coriônica humana (HCG) pelo trofoblasto hiperplásico contribuiria para a retenção uterina do triplóide por semanas após a morte do embrião ou feto.

A etiologia citogenética tem sido chamada também para justificar a alta incidência de malignidade da MH. Kajii e Ohama sugerem uma mutação de gens que controlam o crescimen

to celular. Esta mutação seria potencializada pela replicação partenogenética do gameta, tornando possível a expressão do gen mutante por cromossomos homozigotos.

Tsuji, Yagi e Nakano, analisando cariótipos de produtos molares e relacionando-os com a idade materna, encontrou diferenças significativas na frequência de alterações cariotípicas entre o grupo etário mais idoso e o mais jovem. O percentual de células diplóides encontradas no grupo etário de 18-39 anos foi 78%, enquanto o de 43 anos ou mais apresentou 72%. Estes números contrastaram com o percentual encontrado nas vilosidades normais (95,5%) e no grupo CC/CD (30%). Estes dados colocariam a MH em posição intermediária entre a gravidez normal e a neoplasia, sugerindo franca tendência a malignização. Além disso, justificariam o maior número de complicações malignas em pacientes de faixa etária mais avançada.

V. IMUNOLOGIA

Exceto por pequeno número de casos, a indicar quimioterapia, a maioria dos pacientes (80%) estará curada da MH nos 60 dias subsequentes ao esvaziamento uterino^{17,20}. Partindo do princípio de que em nenhum caso a simples curetagem levaria ao completo desaparecimento dos elementos molares, conclui-se que mecanismos imunológicos estariam envolvidos na destruição das células trofoblásticas residuais. Do balanço potencial maligno do tumor "versus" capacidade responsiva do hospedeiro dependeria a evolução clínica das pacientes com MH.²¹

A capacidade responsiva do hospedeiro constitui expressão de suas características genéticas e imunes, configuradas em particular por padrões diretamente relacionadas ao sistema de histocompatibilidade (HLA no homem). Os mecanismos de citotoxicidade através o qual tecidos estranhos e tumores tendem a ser rejeitados são controlados pelos gens de histocompatibilidade, compondo parte da função imune mediada por células. Linfócitos T, uma das categorias de células e efetoras diretamente envolvidos nesse tipo de resposta, só reconheceriam como estranhos células-alvo que partilhassem consigo os mesmos antígenos de histocompatibilidade^{7,21,23,29}. Portanto o reconhecimento desses determinantes antigênicos estranhos ao indivíduo seria geneticamente determinado pelo sistema HLA, correspondendo a região de gens localizados no braço curto do

cromossomo 6. Essa determinação genética é expressada por antígenos de superfície localizados na membrana celular.

As células específicas para o reconhecimento do antígenos são os linfócitos T e B, tendo os macrófagos, mastócitos e vários leucócitos como células acessórias e efectoras.²⁹ Os linfócitos T e B são também capazes de reconhecer qualquer alteração molecular na estrutura antigênica própria.²³

Os linfócitos B produzem imunoglobulinas (anticorpos) responsáveis por diferentes funções. Os linfócitos T, através de receptores de superfície antígeno-específicos, reconhecem antígenos estranhos e executam função "helper", citotóxica e supressora. Cada linfócito apresenta especificidade para um determinado antígeno, expressando sua herança no Sistema HLA^{23,29}.

Além destas, outra célula imune foi recentemente identificada. Trata-se de um linfócito que não pode ser classificada na linhagens T ou B, capaz de, sem sensibilização prévia destruir espontaneamente certas linhagens de células modificadas in vitro. Esta célula recebeu a denominação de linfócito K ("Killer") e sua importância vem crescendo progressivamente dentro da imunologia do câncer.²³

As funções imunológicas específicas, executadas pelos linfócitos T e B, e as não específicas, envolvendo macrófagos, monócitos, granulócitos e vários fatores séricos (complemento, cininas, etc.), são altamente interdependentes e integradas pela ação dos genes da região I do sistema de histo-

compatibilidade, que compreende antígenos linfocitários humanos do tipo A, B e C.

De maneira simplificada, os macrófagos processam os antígenos para os linfócitos T, que ativam a função fagocitária do macrófago. Além desta resposta imediata, os linfócitos de memória imunológica ficarão sensibilizados para reagir mais rapidamente ao 2º contato com o antígeno.

Após o desencadeamento da resposta imune, todo um mecanismo de regulação é acionado, para evitar que o sistema efetor ultrapasse suas funções, resultando em reações indesejáveis. Este mecanismo envolve processos guiados pela degradação e eliminação do antígeno, feed-back supressor de imunidade por anticorpos e ação do linfócito T supressor (TS).

Sendo a MH um tumor alógrafo (herança genética exclusivamente paterna), sua rejeição decorre da perfeita integração dos sistemas envolvidos na resposta imune²¹.

Muitos trabalhos tem sido feitos na tentativa de determinar qual alteração seria responsável pela não rejeição da MH e, mais que isso, pela inversão e disseminação do tumor trofoblástico.

Em trabalho realizado por Tomoda et al analisando 1.104 pacientes portadoras de DTG e respectivos cônjuges quanto a diversos tipos de gens de histocompatibilidade, observou que pacientes com CD apresentaram HLA-11 e HLA-12 em frequência menor que a população normal. Para as pacientes com CC,

por outro lado, o HLA-10 e HLA-11 foram mais freqüentes, e o HLA-5, menos. Não houve diferença na freqüência entre pacientes com MH e o grupo controle. A histocompatibilidade entre as pacientes e seus cônjuges era marcadamente maior no CC que no CD. Lawler et al encontraram freqüência significativamente maior em pacientes com MH para HLA-1 e HLA-8. A importância destes achados ainda não está bem determinada na literatura.

Na cultura mista de linfócitos, Tomoda et al encontraram valores menores em pacientes com CC que naqueles com CD. No estudo da imunidade mediada por células através da transformação blástica induzida pela fitohemaglutinação (PHA-T), os valores encontrados foram mais baixos em pacientes com CC que naqueles com CD e em mulheres normais. Verificaram também que a PHA-T de linfócitos normais era suprimida pelo soro de pacientes com CC e CD, e estimulada pelo soro de pacientes com MH.

Esses achados sugerem haver fator imunossupressor nas pacientes com CC e, em menor grau, com CD. Por outro lado, os resultados sugerem ser as pacientes com MH mais imunocompetentes e, portanto, capazes de rejeitar o tumor.

Confirmando tais hipóteses, temos o trabalho realizado por Kato, Tanaka e Takeuchi, transplantando tecidos molar em animais imunodeprimidos. Os enxertos de MH e CD eram bem sucedidos, havendo moderada e transitória elevação dos níveis de HCG e regressão espontânea meses depois. Nos transplantes de CC, a tumorigenicidade foi confirmada pela persistência do tumor, ocorrendo metastases e morte na maioria dos

casos. Essas observações demonstrariam, portanto, o caráter benigno da MH e CD.

A relação entre grupo ABO, incidência e prognóstico de DT foi pesquisada por diversos autores. Bagshawe et al determinaram maior risão para CC entre mulheres do grupo A casadas com homesn do grupo O. A regressão espontânea do trofoblasto após esvaziamento uterino foi observada mais comumente em mulheres casadas com homesn de mesmo fenótipo ABO. Mulheres do grupo AB apresentaram maior tendência a doenças rapidamente progressiva e que não responde bem a quimioterapia. Tomoda et al não encontraram diferença significativa nos grupos ABO entre pacientes com CC, CD, MH e a população geral.

Alguns autores relacionaram a maior compatibilidade materno-fetal com prior prognóstico do tumor^{9,21,27}. Na MH, como na maioria dos casos o tumor deriva inteiramente do gameta masculino, haveria maior chance de ser incompatível com a mãe, intensificando a resposta imunológica para rejeição. Em casos de CC decorresntes de gestação normal, as células tumorais derivam tanto do pai quanto da mãe, diminuindo a intensidade da resposta e representando prior prognóstico²¹. Incompatibilidade materna com o pai do concepto estaria relacionada com tumores trofoblásticos localizados⁸.

O prognóstico do CC também tem sido relacionado com a intensidade da reação linfocitária materna no local do tumor⁸.

O fato de o concepto normal não ser rejeitado du-

rante a gestação levou alguns autores a pensar numa possível imunossupressão fisiológica. A repercussão desta imunossupressão sobre o prognóstico da DT ainda é objeto de estudos. Harris e Sinkovicks sugerem o papel da gonadotrofina cociônica humana como imunossupressor, que estaria exacerbado na DTG pela maior produção deste hormônio. Relata também a presença de camada de sialomucina entre as células tumorais, impedindo tanto a atuação dos efetores da resposta imunológica quanto o reconhecimento dos antígenos tumorais.

O papel imunossupressor de anticorpos bloqueadores de fatores séricos tem sido aventada como parte do mecanismo de proteção ao feto^{7,8}.

VI - ABSTRACT

New concepts about classification, etiology and pathogeny of Gestacional Trophoblastic Disease were found after world literature investigation.

Gestacional Trophoblastic Disease was divided in Choriocarcinoma, Choriodenoma Destruens and Hydatidiform Mole, the latter subdivided in Complete Hydatidiform Mole, according cytogenetics, morphologics and pathogenics criterions.

New theories about the Hydatidiform Mole's origin were shown, with respect to early citogenetic studies. Androgenetic origin of Hydatiform Mole and triploidy of Incomplete Hydatidiform Mole were demonstrated in large rate of cases.

According immunology of malignant disease, a factor suppressing immunity was pointed as important in neoplasm behavior.

VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAGGISH, M.S. et al. Sex chromatin pattern in hydatidiform mole. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 102(3): 362:370, 1968.
2. BAGGSHAW, K.D.; GOLDING, P.R.; ORR, A.H. Choriocarcinoma after hydatidiform mole: studies related to effectiveness of follow-up practice after hydatidiform mole. *Br. Med. J.* 3: 733-737, 1969.
3. BAGSHAW, K.D. et al. ABO blood-groups in trophoblastic neoplasia. *The Lancet.* 1:553-557, 1971.
4. BERKOWITZ, R. & GOLDSTEIN, D. Pathogenesis of gestacional trophoblastic neoplasm. *Pathobiology Annual.* 11:391-411, 1981.
5. DEHNER, L.P. Gestacional and nongestacional trophoblastic neoplasia: a historic and pathobiologic survey. *Am. J. Surg. Pat.* 4(1): 43-58, 1980.
6. DRISCOLL, S.G. Gestacional trophostic neoplasms: morphologic consideration. *Human Pathol.* 8:529, 1977.
7. FERRI, R.G.; CALICH, V.L.G.; JAZ, C.A. Imunologia dos tumores. In: *Imunologia*. São Paulo Ed. Edgard Blucher Ltda, 1977. Cap.II, p. 259-273, il

8. HARRIS, J. & SINKOVICS. Immunology and Immunotherapy of Human Tumors. In: The Immunology of Malignant disease. 2a. ed. Saint Louis, CV Mosby Company, 1976, Cap. 5, p. 410 -579, il
9. HAYASHI, K. et al Hydatidiform mole in the United States: a statistical and theoretical analysis. *Am. J. of Epiderm.* 115(1):67-77, 1982.
10. HERTIG, A.T. & MANSELL. Tumor of female sex organs. Part 1: Hydatidiform mole and Choriocarcinoma Washington, DC, A.F.I.P. Fascicle, 1956.
11. HUNTER, J.S. & DOCKERTY, M.B. Choriocarcinoma. *Obstet. Gynecol.* 5:598-612, 1955
12. JACOBS, P.A. et al. Human triploidy: relationship between parenteral origin of the additional haploid complement and development of partial hydatidiform mole. *Ann. Hum. Genet.* 46: 223-231, 1982
13. JACOBS, P.A. et al. Complete and partial hydatidiform mole in Hawaii: cytogenetics, morphology and epidemiology. *Br. J. Obstret. Gynecol.* 89:258-266, 1982
14. KAJII, T. & OHAMA, K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature.* 268:633-634, 1977.
15. KATO, M; TANAKA, K.; TAKEUCHI, S. The nature of trophoblastic initiated by transplantation into immunosuppressed

- animals. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 142:497-505, 1982.
16. KURMAMAN, R.R. et al. Trophoblastic pseudo tumor of the uterus. An exaggerated form of "Syncicial endometritis" simulating a malignant tumor. *Cancer*. 38:1214-1220, 1976.
 17. LAWLER, S.D., KLOUDA, P.T., BAGSHAVE, K.D. The HLA system in trophoblastic neoplasia. *Lancet*. 2:834-837, 1971.
 18. LAWLER, S.D., et al. Genetics studies on hydatidiform moles:
I. The origin of complete moles. *Ann. Human. Genet.*
46:209-222, 1982.
 19. MARQUEZ.MONTEZ, H. et al. Gestational choriocarcinoma in the general hospital of Mexico. *Cancer*. 22:91-98, 1968.
 20. NOVAK, E.R.; JONES, G.S.; JONAS JR, H.W. Trophoblastic Disease.
In: *Textbook of Gynecology*. 9.ed. Williams & Wilkings
company, 1975. p.587-620, il
 21. PATTILLO, R.A. Immunology of Gestational Trophoblastic Neoplasm. *Seminars in Oncology*. 9:157-162, 1982.
 22. ROBINSON, E. et al. Further immunologic studies in patients with choriocarcinoma and hydatidiform mole. *Cancer Res.*
27:1202-1204, 1967.
 23. SONDEL, A.M. The immunology of Cancer. In: Concepts in Cancer Medicine. New York, Grune & Stratton, 1983. cap. 14, p. 187-200, il.

24. SZULMAN, A.E. & SURTI, U. The syndrome of hydatidiform mole: I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 131(6):665-671, 1978.
25. SZULMAN, A.E. & SURTI, U. The syndrome of hydatidiform mole: II Morphologic evolution of the complete and partial mole. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 132(1):20-27, 1978.
26. TAKEUCHI, S. Nature of invasive mole and its rational management. *Seminars in Oncology.* 9(2):181-186, 1982.
27. TOMODA, Y. et al. Immunologic studies in patients with trophoblastic neoplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 126:661-667, 1976.
28. TSUJI, K.; YAGI, S.; NAKANO, R. Increased of malignant transformation of hydatiform moles in older gravidas: a cytogenetic study. *Obstet. Gynecol.* 58(3): 351-355, 1981.
29. UNANVE, E. Cooperation between mononuclear phagocyter and lymphocytes in immunity. *New Eng. J. of Med.* 303: 977-985, 1980.
30. YAMASHITA, K. et al. Human lymphocyte antigen expression in hydatidiform mole: androgenesis following fertilization by a haploid sperm. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135:597-600, 1979.

**TCC
UFSC
TO
0261**

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC TO 0261

Autor: Vieira, Maricélia

Título: Doença trofoblástica gestacional



972811377

Ac. 254393

Ex.1 UFSC BSCCSM